

基因多态性与胰高血糖素样肽1受体激动剂疗效的相关性研究进展^Δ

刘东华*,荆凡波,全香花,刘月芬,邢晓敏,周长凯,付 蕾,隋忠国[#](青岛大学附属医院药学部,山东青岛 266000)

中图分类号 979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)02-0245-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.02.22

摘要 目的:了解基因多态性与胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激动剂疗效的相关性,为GLP-1受体激动剂疗效相关基因多态性的研究和临床个体化用药提供参考。方法:以“胰高血糖素样肽1受体激动剂”“基因多态性”“艾塞那肽”“利拉鲁肽”“液泡蛋白分选受体1”“大麻素受体1”“GLP-1受体”“Glucagon-like peptide-1 receptor agonist”“Exenatide”“Liraglutide”“SORCS1”“Cannabinoid type 1 receptor”“GLP-1 receptor”“Genetic polymorphism”“Type 2 diabetes”“Insulin resistance”等为中英文关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、SpringerLink等数据库中组合查询1991年1月—2019年3月发表的相关文献,对GLP-1受体激动剂相关的遗传因素和基因多态性的研究进展进行总结。结果与结论:共检索到相关文献307篇,其中有效文献33篇。GLP-1受体激动剂与液泡蛋白分选受体1(SORCS1)基因、GLP-1受体(GLP-1R)基因和大麻素受体1(CNR1)基因相关。目前研究表明,基因多态性与GLP-1受体激动剂改善胰岛功能、改善胰岛素抵抗和控制体质量效果相关。但此类研究多为小样本研究,需要更大的样本来确认SORCS1、GLP-1R、CNR1基因多态性与GLP-1受体激动剂疗效的关系,且其他GLP-1受体激动剂(如利司那肽、阿必鲁泰、度拉鲁肽和索玛鲁肽等)和已发现的基因位点多态性的相关性还未知,而与GLP-1受体激动剂疗效相关的新的基因位点还未发现,这可为今后开展相关研究提供方向。

关键词 胰高血糖素样肽1受体;受体激动剂;基因多态性;艾塞那肽;利拉鲁肽;液泡蛋白分选受体1;大麻素受体1

糖尿病是当前威胁全球人类健康的重要慢性疾病之一,我国糖尿病流行特点是以2型糖尿病(T2DM)为主,1型糖尿病及其他类型糖尿病少见。2013年的全国糖尿病流行病学调查显示,我国T2DM患病率为10.4%,且男性患病率高于女性(11.1% vs. 9.6%)^[1]。

降糖药物在T2DM治疗的过程中占有重要地位,近年来,新型降糖药物胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体激

动剂以其血糖依赖性的降糖作用和体质量调控优势而成为糖尿病治疗药物的研究热点,为T2DM患者的治疗带来了新的希望^[2]。目前国内上市的GLP-1受体激动剂有艾塞那肽(商品名:百泌达)、利拉鲁肽(商品名:诺和力)、利司那肽(商品名:利时敏)、贝那鲁肽(商品名:谊生泰)、艾塞那肽微球(商品名:百达扬)、度拉糖肽(商品名:度易达)和聚乙二醇洛塞那肽(商品名:孚来美)等,

Res, 2011, 34(4):563-571.

[62] HARISA GI, IBRAHIM MF, ALANAZI FK. Erythrocyte-mediated delivery of pravastatin: in vitro, study of effect of hypotonic lysis on biochemical parameters and loading efficiency[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(8): 1431-1439.

[63] BIAGIOTTI S, ROSSI L, BIANCHI M, et al. Immunophilin-loaded erythrocytes as a new delivery strategy for immunosuppressive drugs[J]. *J Control Release*, 2011, 154(3):306-313.

[64] HE H, YE J, WANG Y, et al. Cell-penetrating peptides mediated encapsulation of protein therapeutics into intact red blood cells and its application[J]. *J Control Release*, 2014, 176(1):123-132.

[65] MAGNANI M, ROSSI L. Approaches to erythrocyte-me-

diated drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Del*, 2014, 11(5):677-687.

[66] DANIELYAN K, GANGULY K, DING BS, et al. Cerebrovascular thromboprophylaxis in mice by erythrocyte-coupled tissue-type plasminogen activator[J]. *Circulation*, 2008, 118(14):1442-1449.

[67] ZAITSEV S, SPITZER D, MURCIANO JC, et al. Sustained thromboprophylaxis mediated by an RBC-targeted pro-urokinase zymogen activated at the site of clot formation[J]. *Blood*, 2010, 115(25):5241-5248.

[68] ANTONELLI A, SFARA C, BATTISTELLI S, et al. New strategies to prolong the in vivo life span of iron-based contrast agents for MRI[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):1-17.

[69] AHN S, JUNG SY, SEO E, et al. Gold nanoparticle-incorporated human red blood cells(RBCs) for X-ray dynamic imaging[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(29):7191-7199.

[70] 孙雅楠,马琳,张彪,等.基于红细胞的载药系统研究进展[J].*中国药科大学学报*, 2015, 46(4):481-487.

(收稿日期:2019-05-07 修回日期:2019-12-12)

(编辑:孙 冰)

Δ 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2019MH077)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:donghua0209@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、临床药理学。电话:0532-82911277

均需皮下注射。其中,2018年上市的艾塞那肽微球和2019年上市的度拉糖肽、聚乙二醇洛塞那肽均为每周注射1次,大大提高了患者依从性。

液泡蛋白分选受体1(*SORCS1*)基因位于人类染色体10q 25.1带,是T2DM相关的染色体区域^[3-4]。*SORCS1*涉及GLP-1影响胰岛素功能[胰岛素原/胰岛素(*PII*)]的药理学机制,是GLP-1受体激动剂遗传学的候选基因^[5]。GLP-1受体激动剂可与器官上G蛋白偶联受体结合发挥降糖等作用。GLP-1受体(*GLP-1R*)基因的相关研究发现,*GLP-1R*基因的多态性与空腹血糖^[6]、T2DM发病机制^[7]、肥胖^[8]、胰岛细胞功能^[9]、冠心病(CAD)^[10]以及GLP-1受体激动剂的疗效^[11]相关。大麻素受体1(*CNR1*)属于内源性大麻素系统,研究表明,*CNR1*基因也与肥胖和GLP-1受体激动剂的疗效相关^[12-13]。由于基因多态性的存在,GLP-1受体激动剂在不同的基因组型人群中疗效会有差异,由于该类药物费用高昂,若能在治疗前筛选出可使某一基因组型人群获益更多的GLP-1受体激动剂将具有重要意义。为此,笔者以“胰高血糖素样肽1受体激动剂”“基因多态性”“艾塞那肽”“利拉鲁肽”“液泡蛋白分选受体1”“大麻素受体1”“GLP-1受体”“Glucagon-like peptide-1 receptor agonist”“Exenatide”“Liraglutide”“*SORCS1*”“Cannabinoid type 1 receptor”“GLP-1 receptor”“Genetic polymorphism”“Type 2 diabetes”“Insulin resistance”等为中英文关键词,在中国知网、万方、维普、PubMed、SpringerLink等数据库中组合查询1991年1月—2019年3月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献307篇,其中有效文献33篇。现对基因多态性与GLP-1受体激动剂疗效相关性的研究进展作一综述,以期对该类药物疗效相关基因多态性的研究和临床个体化用药提供参考。

1 GLP-1的作用机制

GLP-1通过与其广泛存在于器官上的GLP-1R相结合,从而发挥相应的作用。该受体由463个氨基酸组成,包含7个跨膜结构域,属于G蛋白偶联受体亚家族^[14]。目前明确存在GLP-1R的包括胰岛、胃肠道、肺、脑、肾脏、下丘脑等器官以及心血管系统等。作用于胰岛时,GLP-1可与胰岛B细胞上的GLP-1R结合,GLP-1通过激活环磷酸腺苷(cAMP)依赖的蛋白激酶A(PKA)信号通路来促进胰岛素释放,还可通过刺激胰岛素前体基因表达而合成胰岛素^[2]。另外,GLP-1也可能通过抑制胰岛A细胞释放胰高血糖素而降低血糖^[2],但该机制尚不明确。在临床前研究中发现,GLP-1对胰腺的作用还包括保护胰岛B细胞、增加胰岛B细胞量(可能是通过促进胰岛B细胞分化、增殖、抑制细胞凋亡通路)^[2,15-16]。

GLP-1除了可以对胰岛发挥作用外,还可发挥胰岛外作用,包括作用于中枢神经系统,可以抑制食欲、增加

饱腹感^[17];作用于心血管系统,可以降低收缩压、改善心肌缺血和心肌收缩功能;作用于胃肠道,可以延缓胃排空和肠道蠕动,抑制胃酸和五肽胃泌素分泌,减少餐后血糖波动和减轻体重;作用于肝脏,可抑制肝脏葡萄糖生成、降低血脂和改善肝功能;作用于肾脏,可减少H⁺的分泌、降低肾小球滤过率,保护肾脏^[2]。

但GLP-1在体内半衰期短,不足2 min,极易被体内二肽基肽酶4(DPP-4)酶降解。为了提高GLP-1的降糖效果,部分研究者对GLP-1的结构进行了修饰,获得了GLP-1类似物或GLP-1受体激动剂,使其不易被DPP-4酶降解,从而延长其半衰期,提高体内活性GLP-1水平使其达到有效浓度^[1-2]。

2 GLP-1受体激动剂相关基因

2.1 *SORCS1*基因

遗传学研究显示,*SORCS1*基因多态性无论在正常人群还是糖尿病患者中均与空腹胰岛素水平和胰岛素分泌有关,并与糖尿病发生风险相关^[4,18]。Flores JC等^[19]对1 087名患者进行基因分析,结果发现,位于*SORCS1*基因5'端的rs1416406与空腹胰岛素、胰岛素敏感性指数相关。因此,rs1416406可能是一个潜在的影响GLP-1受体激动剂疗效的遗传标志物。周丽明等^[5]研究发现,*SORCS1*基因rs1416406位点的单核苷酸多态性(SNPs)对艾塞那肽改善胰岛B细胞功能有一定影响,与GG基因型患者相比,携带A等位基因的患者经艾塞那肽治疗后胰岛素功能(*PII*)的改善效果更好。

2.2 *GLP-1R*基因

人类*GLP-1R*基因由13个外显子和12个内含子组成,位于第6号染色体p21.1带,其长度为38.9 kb。一项针对791名日本T2DM患者的研究发现,其中1名患者杂合的*GLP-1R*错义多态性导致149位的苏氨酸被蛋氨酸(T149M)替换,这种变异导致GLP-1R和GLP-1之间的亲和力降低,表明*GLP-1R*基因变异可能改变GLP-1R对体内GLP-1的反应^[3]。另一项研究表明,当T149M用重组DNA技术引入人*GLP-1R*基因时,会导致该受体功能的显著丧失;突变型*GLP-1R*基因的表达水平虽然与野生型相似,但野生型*GLP-1R*基因表达的GLP-1R对GLP-1受体激动剂的结合亲和力是突变型GLP-1R的60多倍,对艾塞那肽的结合亲和力是突变型*GLP-1R*的5倍^[20]。

目前发现与GLP-1R功能改变有关的SNPs主要有rs6923761、rs3765467、rs4714210、rs10305492、rs367543-060、rs742764、rs10305420和rs2254336。当前研究主要集中在rs6923761、rs3765467和rs10305420上,其中*GLP-1R* rs6923761突变最为常见,在白种人中rs6923761 A等位基因突变率为29%,其168位的甘氨酸常被丝氨酸取代,即Gly168Ser(G→A)rs692376。一项

非肥胖健康受试者的相关研究表明,rs6923761 突变可降低GLP-1R对GLP-1的亲合力和注射GLP-1后胰岛素的分泌量,GG纯合子组受试者胰岛素总分泌量比GA或AA组多15%左右^[9]。

相关研究结果表明,在不同人群中,GLP-1R rs6923761 多态性对体质量指数(BMI)、血脂水平、基础GLP-1水平影响不同。De Luis DA等^[21]的研究发现,在肥胖人群中,与GLP-1R rs6923761 GG基因型人群相比,GA/AA基因型的人群具有更优的BMI、体质量、脂肪量、腰围、三酰甘油和高密度脂蛋白水平,而且GA/AA基因型人群的胰岛素水平和胰岛素抵抗指标也优于GG基因型。De Luis DA等^[22]的另一项研究分析了GLP-1R rs6923761 多态性对T2DM患者体质量、心血管危险因素、基础GLP-1水平和血清脂肪因子水平的影响,结果表明T2DM患者的GLP-1R rs6923761 多态性与基础GLP-1水平之间存在相关性(GA/AA组的GLP-1基础水平显著高于GG组),与人体测量参数(体质量、腰围、BMI)、血管危险因素或脂肪因子水平无关^[22]。

2.3 CNR1 基因

内源性大麻素系统在下丘脑和外周调节食物摄入、肥胖和新陈代谢方面发挥着重要的作用^[23],但尚未得到充分的认识。该系统由内源性配体和2个G蛋白偶联大

麻素受体(CNRs)组成:CNR1主要位于大脑的几个区域和包括脂肪组织在内的多种外周组织中,大麻素受体2(CNR2)则存在于免疫系统中^[24]。据报道,CNR1基因多态性(1359 G/A, rs1049353)是白人人群中常见的SNPs^[25],在西班牙人群中A等位基因的频率达到24%~32%^[26]。目前关于CNR1 rs1049353多态性的研究相对较少,Aberle J等^[27]的研究表明,携带A等位基因的人群体质量减轻更多,但是差异无统计学意义。De Luis DA等^[28]给予受试者传统的低热量饮食,结果携带A等位基因人群的抵抗素、瘦素和白细胞介素6的水平均较低,且差异有统计学意义。一项Meta分析结果表明,GA/AA基因型患者的BMI明显低于野生GG基因型患者;而膳食中脂肪、碳水化合物、蛋白质的摄入量以及血清瘦素水平在GA/AA和GG基因型患者间无显著性差异^[12]。

3 基因多态性与GLP-1受体激动剂疗效的相关性

3.1 改善胰岛功能

周丽明等^[6]研究发现,SORCS1基因rs1416406位点的SNPs影响艾塞那肽改善B细胞功能的作用,与GG基因型患者相比,经艾塞那肽治疗后携带A等位基因的患者PI/I改善作用更好(如表1所示),这项研究结果提示GG基因型的患者早期选用艾塞那肽治疗效果可能更显著。

表1 基因多态性与GLP-1受体激动剂疗效的相关性研究

| 基因名称 | 研究人群分布 | 研究对象 | 患者数(男性/女性) | 涉及药物 | 基因位点 | 基因型 | 临床意义 | 比值比(OR)[95%置信区间(CI)] | P | 参考文献 |
|--------|--------|----------------------------|------------|----------|--------------------------------------|----------------------------------|--|----------------------|-------|------|
| SORCS1 | 中国 | 未经药物治疗的新诊断T2DM患者 | 101(68/33) | 艾塞那肽 | rs1416406 | GG/GA,AA | 在胰岛素功能改善方面GG型优于GA/AA型 | | 0.01 | [5] |
| GLP-1R | 欧洲 | 使用二甲双胍血糖控制不佳的超重T2DM患者 | 90 | 利拉鲁肽 | rs6923761 | GG/GA,AA | GA/AA型在患者体质量、BMI、脂肪量、收缩压、腰围、腰臀比降低方面优于GG型 | | <0.05 | [11] |
| | | 患有多囊卵巢综合征的肥胖女性 | 57(0/57) | 利拉鲁肽 | rs10305420 | CC/CT,TT | CC型较CT/TT型治疗效果更好,差异有统计学意义 | 0.27(0.09,0.85) | 0.025 | [30] |
| | | | | | rs6923761 | GG/GA,AA | GA/AA型较GG型治疗效果更好,但差异无统计学意义 | 3.06(0.96,9.74) | 0.058 | |
| | 中国 | 糖尿病史超过2年,预混胰岛素bid治疗的T2DM患者 | 36 | 艾塞那肽 | rs3765467 rs761386 | CC/CT,TT CC/CT,TT | 血糖控制不佳的患者艾塞那肽(5 μg)短效制剂的疗效与rs3765467和rs761386多态性无关 | | >0.05 | [31] |
| | 瑞典 | 超重无糖尿病人群 | 50 | 艾塞那肽长效制剂 | rs10305420 rs6923761 rs1042044 | CC/CT,TT GG/GA,AA CC/AC,AA | 经艾塞那肽长效制剂治疗后,患者体质量减轻与rs10305420、rs6923761和rs1042044多态性无关 | | >0.05 | [32] |
| CNR1 | 西班牙 | 二甲双胍+磺酰脲类治疗血糖控制不佳的肥胖T2DM患者 | 86 | 利拉鲁肽 | rs1049353 | GG/GA,AA | 两组基因型患者的体质量减轻和血糖控制情况相似,但A等位基因与体质量减轻后胰岛素抵抗的改善有关 | | <0.05 | [13] |

目前,尚不明确GLP-1降低T2DM患者PI/I的机制。有研究报道,在T2DM小鼠和离体培养的小鼠B细胞中,GLP-1可改善胰岛素原剪切,上调胰岛B细胞激素原转化酶PC1/3的表达,从而提高胰岛素原向成熟胰岛素的转化率,降低PI/I,改善胰岛功能^[29]。Kebede MA等^[18]发现,SORCS1是胰岛B细胞正常胰岛素分泌颗粒生物合成所必需的,在SORCS1基因敲除的小鼠B细胞中缺乏成熟的胰岛素分泌颗粒,导致胰岛素原积聚和成熟胰岛素缺失;另外,SORCS1基因可调控PC1/3前体蛋白proPC1/3的剪切加工,SORCS1基因敲除可导致成熟PC1/3生成减少,使胰岛素原向成熟胰岛素的转化减少,

最终导致PI/I增加。因此,SORCS1涉及GLP-1影响PI/I的药理学机制,是GLP-1药物遗传学的候选基因^[9]。

3.2 改善胰岛素抵抗

De Luis DA等^[13]研究发现,CNR1基因rs1049353(1359 G/A)位点多态性与利拉鲁肽改善胰岛素抵抗功能有关。该研究表明,肥胖T2DM患者接受利拉鲁肽治疗后,两组基因型的患者(GG型组和GA/AA型组)的基础血糖水平、血红蛋白(HbA_{1c})水平、BMI、脂肪量、腰围和收缩压均有所下降;GG基因型组患者的总胆固醇和低密度脂蛋白水平显著下降,而GA/AA型患者胰岛素抵抗显著改善(如表1所示);两组基因型患者的体质量

减轻和血糖控制效果相似;A等位基因与胰岛素抵抗的改善有关。

3.3 体质量控制

De Luis DA^[11]等研究了 *GLP-1R* 基因 rs6923761 多态性与利拉鲁肽疗效的相关性,将90名BMI>25 kg/m²且仅用二甲双胍无法达到血糖控制目标(HbA_{1c}<7%)的T2DM患者分为野生型GG基因型51例和突变型基因型31例(GA型30例,AA型9例)。经利拉鲁肽治疗后,两组基因型患者的BMI、体质量、脂肪量和血压均有所下降,但与GG基因型患者相比,携带A等位基因患者的BMI、体质量、脂肪量和血压等下降幅度更显著($P<0.05$,如表1所示);而两组基因型患者的基础葡萄糖、胰岛素抵抗和HbA_{1c}的变化情况相似。这表明,携带A等位基因的患者早期选用利拉鲁肽治疗获益可能更多。

Jensterle M^[30]等以多囊卵巢综合征的肥胖妇女为研究对象,研究了 *GLP-1R* 基因 rs6923761 和 rs10305420 多态性对利拉鲁肽减轻体质量作用的影响(如表1所示)。结果,经利拉鲁肽治疗后,与GG基因型(rs6923761)患者相比,GA/AA突变型患者获得了更好的治疗效果,但差异无统计学意义($P=0.058$);与CT/TT基因型(rs10305420)患者相比,CC基因型患者获得了更好的治疗效果[OR=0.27,95%CI(0.09,0.85), $P=0.025$]。该研究证明,*GLP-1R* rs10305420比rs6923761对治疗效果的影响更大。该研究为了评价两种基因型的综合影响,还进行了单倍型分析:与最常见的*GLP-1R*基因CG单倍型相比,CA单倍型(野生型rs10305420 C和突变型rs6923761 A)携带者经利拉格鲁肽治疗后的效果更好[OR=3.85,95%CI(1.24,11.96), $P=0.020$]。

3.4 其他

在血糖控制不佳的T2DM患者中,*GLP-1R*基因的遗传多态性与GLP-1受体激动剂疗效不相关。Lin CH等^[31]发现,对血糖控制不佳的患者,*GLP-1R*基因 rs3765467和rs761386多态性对艾塞那肽(5 μg)短效制剂的疗效没有影响。Pereira MJ等^[32]采用药物遗传关联模型初步评价的结果也表明 *GLP-1R* rs10305420、rs6923761和rs1042044的多态性与达格列净联用艾塞那肽治疗组患者的体质量减轻无相关性。

目前的研究结果显示,SNPs对GLP-1受体激动剂血糖控制作用的影响甚微,其影响主要集中在胰岛功能改善、胰岛素抵抗改善和体质量控制三个方面,且不同的基因变异对疗效的影响亦不同。*SORCS1*基因rs1416406位点多态性主要影响艾塞那肽改善B细胞功能的作用;*CNR1*基因rs1049353位点多态性主要影响利拉鲁肽改善胰岛素抵抗的作用;*GLP-1R*基因多态性主要与体质量控制相关,rs6923761和rs10305420位点多态性主要影响利拉鲁肽的减轻体质量作用,但目前没有

关于这两个位点多态性对艾塞那肽作用影响的研究(目前仅有rs6923761和rs10305420两个位点对利拉鲁肽的效果影响,其对于艾塞那肽作用的影响是否一致还不清楚),因此,这两个位点的多态性对艾塞那肽和利拉鲁肽作用的影响是否有差异,有待进一步研究验证。另外,关于*GLP-1R*基因其他位点多态性对艾塞那肽及其长效制剂影响的研究结果表明,多态性与减轻体质量作用无相关性^[32],目前也没有关于这些位点多态性对利拉鲁肽作用的影响研究。

4 讨论

GLP-1受体激动剂在T2DM患者中的治疗效果已经得到充分的认可,临床应用也越来越多,但相较于其他降糖药物来说价格昂贵。因此,如果能通过基因组学的方法筛选出获益可能更多的患者进行个体化治疗将很有临床意义。目前发现的GLP-1受体激动剂品种越来越多,使用该类药物的患者也越来越多,因此亟需GLP-1类药物基因多态性方面的研究。但相关研究较少,已有研究主要集中在艾塞那肽和利拉鲁肽,基因多态性对疗效的影响主要集中在胰岛功能改善、胰岛素抵抗改善和体质量控制方面,且该类研究多为小样本研究,需要更大的样本来确认*SORCS1*、*GLP-1R*、*CNR1*基因多态性与GLP-1受体激动剂疗效的关系,且其他GLP-1受体激动剂(如利司那肽、阿必鲁泰、度拉鲁肽和索玛鲁肽等)和已发现的基因位点多态性的相关性还未知,而与GLP-1受体激动剂疗效相关的新的基因位点还未发现,这可成为今后开展相关研究的方向。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2017年版[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [2] 王晶,曲本龙,祁亦男,等.胰高血糖素样肽-1受体激动剂的研究进展[J].中南药学,2017,15(5):553-510.
- [3] CLEE SM, YANDELL BS, SCHUELER KM, et al. Positional cloning of *SORCS1*, a type 2 diabetes quantitative trait locus[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(6):688-693.
- [4] GOODBI-ZI MO, LEHMAN DM, TAYLOR KD, et al. *SORCS1*: a novel human type 2 diabetes susceptibility gene suggested by the mouse[J]. *Diabetes*, 2007, 56(7):1922-1929.
- [5] ZHOU LM, XU W, YAN XM, et al. Association between *SORCS1* rs1416406 and therapeutic effect of exenatide[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97(18):1415-1419.
- [5] 周丽明,许雯,颜雪梅,等. *SORCS1* rs1416406基因多态性与艾塞那肽疗效的相关性[J].中华医学杂志,2017,97(18):1415-1419.
- [6] SCOTT RA, FREITAG DF, LI L, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-

- low-ering GLP1R variant protective for coronary heart disease[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(341): 341ra76.
- [7] ENYA M, HORIKAWA Y, IIZUKA K, et al. Association of genetic variants of the incretin-related genes with quantitative traits and occurrence of type 2 diabetes in Japanese[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2014, 28(1): 350–361.
- [8] LI P, TIWARI HK, LIN WY, et al. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population[J]. *Int J Obes: Lond*, 2014, 38(5): 724–729.
- [9] SATHANANTHAN A, MAN CD, MICHELETTO F, et al. Common genetic variation in GLP1R and insulin secretion in response to exogenous GLP-1 in nondiabetic subjects: a pilot study[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(9): 2074–2076.
- [10] SCOTT RA, FREITAG DF, LI L, et al. A genomic approach to therapeutic target validation identifies a glucose-lowering GLP1R variant protective for coronary heart disease[J]. *Sci Transl Med*, 2016. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad3744.
- [11] DE LUIS DA, DIAZ SOTO G, IZAOLA O, et al. Evaluation of weight loss and metabolic changes in diabetic patients treated with liraglutide, effect of rs 6923761 gene variant of glucagon-like peptide 1 receptor[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(4): 595–598.
- [12] SADEGHIAN M, RAHMANI S, MANSOORI A. G1359A variant of the cannabinoid receptor gene (rs1049353) and obesity-related traits and related endophenotypes: a meta-analysis[J]. *Ann Nutr Metab*, 2018, 73(1): 76–85.
- [13] DE LUIS DA, OVALLE HF, SOTO GD, et al. Role of genetic variation in the cannabinoid receptor gene (CNR1) (G1359A polymorphism) on weight loss and cardiovascular risk factors after liraglutide treatment in obese patients with diabetes mellitus type 2[J]. *J Investig Med*, 2014, 62(2): 324–327.
- [14] BULLOCK BP, HELLER RS, HABENER JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor[J]. *Endocrinology*, 1996, 137(7): 2968–2978.
- [15] URUSOVA IA, FARILLA L, HUI H, et al. GLP-1 inhibition of pancreatic islet cell apoptosis[J]. *Trend Endocrinol Metab*, 2004, 15(1): 27–33.
- [16] DRUCKER DJ. Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(2): 161–171.
- [17] HOLST JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide-1[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2002, 18(6): 430–441.
- [18] KEBEDE MA, OLER AT, GREGG T, et al. SORCS1 is necessary for normal insulin secretory granule biogenesis in metabolically stressed B cells[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4240–4256.
- [19] FLOREZ JC, MANNING AK, DUPUIS J, et al. A 100k genome-wide association scan for diabetes and related traits in the Framingham Heart Study: replication and integration with other genome-wide datasets[J]. *Diabetes*, 2007, 56(12): 3063–3074.
- [20] BEINBORN M, WORRALL CI, MCBRIDE MW, et al. A human glucagon-like peptide-1 receptor polymorphism results in reduced agonist responsiveness[J]. *Regul Pept*, 2005, 130(1/2): 1–6.
- [21] DE LUIS DA, BALLESTEROS M, LOPZ GUZMAN A, et al. rs6923761 gene variant in glucagon-like peptide1 receptor: allelic frequencies and influence on cardiovascular risk factors in a multicenter study of Castilla-Leon[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt A): 2144–2148.
- [22] DE LUIS DA, ALLER R, IZAOLA O, et al. Role of rs6923761 gene variant in glucagon-like peptide 1 receptor basal GLP-1 levels, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in naive type 2 diabetic patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(2): 143–147.
- [23] VIVEROS MP, DE FONSECA FR, BERMUDEZ-SILVA FJ, et al. Critical role of the endocannabinoid system in the regulation of food intake and energy metabolism, with phylogenetic, developmental, and pathophysiological implications[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2008, 8(3): 220–230.
- [24] MILLER LK, DEVI LA. The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(3): 461–470.
- [25] GADZICKI D, MULLER-VAHL K, STUHRMANN M. A frequent polymorphism in the coding exon of the human cannabinoid receptor (CNR1) gene[J]. *Mol Cell Probes*, 1999, 13(4): 321–323.
- [26] DE LUIS DA, GONZALEZ M, ALLER R, et al. Relation of G1359A polymorphism of the cannabinoid receptor gene with metabolic syndrome ATP III classification[J]. *Diabet Metab Res Rev*, 2011, 27(5): 506–511.
- [27] ABERLE J, FEDDERWITZ I, KLAGES N, et al. Genetic variation in two proteins of the endocannabinoid system and their influence on body mass index and metabolism under low fat diet[J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39(5): 395–397.
- [28] DE LUIS DA, GONZALEZ SAGRADO M, ALLER R, et al. Roles of G1359A polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1) on weight loss and adipocytokines after a hypocaloric diet[J]. *Nutr Hosp*, 2011, 26(2): 317–

抗肿瘤药物致心脏毒性及其防治措施的研究进展^Δ

胡志强^{1*}, 余文韬^{1#}, 姚文秀², 蒋刚¹, 蒋倩¹, 肖洪涛¹(1.四川省肿瘤医院药学部, 成都 610041; 2.四川省肿瘤医院肿瘤内科, 成都 610041)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)02-0250-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.02.23

摘要 目的:了解抗肿瘤药物致心脏毒性的特点、防治措施及相关循证依据,为临床治疗决策和后续研究提供参考。方法:以“心脏毒性”“肿瘤”“癌症”“靶向治疗”“化疗”“Cardiotoxicity”“Tumour”“Cancer”“Target therapy”“Chemotherapy”等为关键词,在PubMed、Cochrane图书馆、中国知网、万方、维普等数据库中组合查询2000年1月—2019年6月发表的相关文献,以致心脏毒性常见的化疗药物、靶向药物为对象,就其致心脏毒性的特点、防治措施及国内外相关循证医学证据进行汇总。结果与结论:共检索到相关文献1256篇,其中有效文献47篇。抗肿瘤药物致心脏毒性主要以左室功能障碍(LVD)和心力衰竭(HF)为主,主要代表药物为蒽环类和曲妥珠单抗。其中,蒽环类药物所致心脏毒性多为I型(不可逆),与药物累积剂量以及患者年龄、心脏病史、心脏部位高剂量放疗、联合用药等因素有关;曲妥珠单抗致心脏毒性多为II型(可逆),虽与药物累积剂量无关,但与患者年龄、体质量指数、LVD病史、高血压、心脏放疗史及与蒽环类药物联用等因素有关。此外,血管生长抑制剂等抗肿瘤药物所致的LVD亦不容忽视。现有指南的预防和治疗策略以及相关临床研究大多围绕蒽环类药物和曲妥珠单抗展开。在预防方面,应首先控制高血压等心血管高危因素;对于使用蒽环类或曲妥珠单抗致LVD的高危人群,中、低证据支持使用心脏保护剂[如血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体阻滞剂联合β受体阻滞剂]进行预防;此外,高累积剂量蒽环类药物致心脏毒性还可采用限制累积剂量、使用脂质体、延长滴注时间等综合策略。在治疗方面,对蒽环类药物所致心脏毒性推荐参考抗HF标准方案治疗;而对曲妥珠单抗所致心脏毒性则应参考患者的左室射血分数等指标,选用观察、停药、继续用药等策略,但现有证据尚不足。今后,相关研究者需完善心脏毒性的定义,进一步探讨除蒽环类和曲妥珠单抗外的抗肿瘤药物致心脏毒性的防治策略。

关键词 抗肿瘤药物;心脏毒性;防治措施;研究进展;循证医学

癌症是影响人类健康的主要疾病,随着抗肿瘤治疗药物及其相关技术的发展,癌症患者的生存情况得以明显改善,但与癌症药物治疗相关的心血管并发症的发生率却与日俱增^[1]。我国心血管疾病患病率较高,居各类疾病之首^[2]。癌症患者的心血管并发症已成为威胁其长期生存的第二大因素^[3]。2015年全国癌症登记数据表明,我国每年新发癌症病例近179万;以乳腺癌为例,该症新发病例高达26.86万,位居女性癌症首位^[4]。在乳腺

癌老年患者中,心血管并发症所致的死亡人数甚至超过癌症本身,这可能与抗乳腺癌药物治疗相关^[5]。蒽环类药物是引发心脏毒性的常见化疗药物,其引起的致命性心脏毒性尽管少见,但所致损伤不可逆,且可能进一步发展成心血管疾病^[6]。近年来研究发现,除蒽环类等传统化疗药物外,曲妥珠单抗等靶向药物亦具有心脏毒性,且发生机制、特点与蒽环类药物有所不同^[7]。由此可见,如何兼顾癌症患者的抗肿瘤治疗与心血管系统保护

322.
[29] WEN JH, CHEN YY, SONG SJ, et al. Paired box 6 (PAX6) regulates glucose metabolism via proinsulin processing mediated by prohormone convertase 1/3 (PC1/3)[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(3):504-513.
[30] JENSTERLE M, PIRS B, GORICAR K, et al. Genetic variability in GLP-1 receptor is associated with inter-individual differences in weight lowering potential of liraglutide in obese women with PCOS: a pilot study[J]. *Eur*

J Clin Pharmacol, 2015, 71(7):817-824.
[31] LIN CH, LEE YS, HUANG YY, et al. Polymorphisms of GLP-1 receptor gene and response to GLP-1 analogue in patients with poorly controlled type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2015. DOI:10.1155/2015/176949.
[32] PEREIRA MJ, LUNDKVIST P, KAMBLE PG, et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin plus once-weekly exenatide versus placebo in individuals with obesity and without diabetes: metabolic effects and markers associated with bodyweight loss[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(4):1511-1532.

Δ 基金项目:四川省重点研发项目(No.2018SZ0268)
* 药师, 硕士。研究方向:临床药学、循证医学。电话:028-85420311。E-mail:sdyxhzq@163.com
通信作者:主管药师, 硕士。研究方向:临床药学、医院药学。电话:028-85420311。E-mail:summeyu211@outlook.com

(收稿日期:2019-05-15 修回日期:2019-12-19)
(编辑:孙冰)